



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 280 466 A1

4(51) A 61 K 37/12

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP A 61 K / 326 463 4	(22)	10.03.89	(44)	11.07.90
(71)	Humboldt-Universität zu Berlin, Direktorat für Forschung, Unter den Linden 6, Berlin, 1086, DD				
(72)	Freistedt, Bernd, Dr. rer. nat. Dipl.-Biol.; von Versen, Rüdiger, Dr. med.; Matthes, Gert, MR Prof. Dr. sc. med., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von Gewebeimplantaten				

(55) Gewebeimplantate; Gewebetransplantate; Wiederherstellungschirurgie; Alkohole, mehrwertige; Strahlensterilisation; Radioprotektiva; Strukturhaltung

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von sterilen Gewebeimplantaten zum Ersatz körperlicher Defekte in der Wiederherstellungschirurgie. Erfindungsgemäß wird die Aufgabe dadurch gelöst, daß die Gewebestücke nach dem Spülen, Entfetten und Wässern – unmittelbar vor der Gefrierkonservierung – für 0,5...6 Stunden in eine Lösung mit einem radioprotektiven Wirkstoff, beispielsweise einem mehrwertigen Alkohol (5...95 Ma.-%) gelegt und nach Konfektionierung strahlensterilisiert werden. Als Radioprotektiva werden beispielsweise mehrwertige Alkohole, wie Glycole, Erythrite, Pentite oder aber Dimethylsulfoxid, vorzugsweise jedoch 30%iges Propylenglycol eingesetzt. Die so hergestellten Gewebeimplantate sind bis zu mehreren Jahren lagerfähig und werden unmittelbar vor ihrem Einsatz rehydratisiert.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von sterilen Gewebeimplantaten aus menschlichen oder tierischen Geweben, **gekennzeichnet** dadurch, daß auf das nach bekannten Methoden gespülte, entfettete und gewässerte Gewebe unmittelbar vor dem Einfrieren eine 5...95%ige Lösung eines radioprotektiven Wirkstoffes für 0,5...6 Stunden einwirkt und daß nach erfolgter Konfektionierung des Präparates eine Strahlensterilisation erfolgt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß als Strahlenprotektivum mehrwertige Alkohole, wie Glycol, Triethylenglycol, Erythrit, Pentite, oder aber Dimethylsulfoxid eingesetzt werden, vorzugsweise aber 30%ige wäßrige Propylenglycollösung.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet** dadurch, daß als Strahlenprotektivum auch Mischungen der in Anspruch 2 aufgeführten Wirkstoffe verwendet werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf die Herstellung von sterilen Gewebeimplantaten zum Ersatz körperlicher Defekte in der Wiederherstellungschirurgie.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die derzeitigen bekannten technischen Lösungen zur Herstellung von Gewebeimplantaten aus Skleroproteinen sind dadurch gekennzeichnet, daß frische Gewebe gespült, entfettet, gewässert, eingefroren und gefriergetrocknet werden. Die Sterilisation erfolgt meist mit Gammastrahlen mit einer Dosis von 25kGy. Diese Strahlensterilisation hat den Nachteil, daß sowohl die Reißfestigkeit als auch die Nahtfestigkeit bedeutend herabgesetzt werden. Um diesen Nachteil auszugleichen, wurde schon die Verwendung von 30%igem Glycerol zum Weichmachen eines Durapräparates beschrieben. Nach diesem Verfahren wird ein Präparat erhalten, das sowohl im trockenen Zustand, aber vor allem auch nach Rehydratation völlig weich ist und das beim Nähen nicht ausfasert. Das Präparat ist völlig transparent. Das DD 217 143 offenbart ein Verfahren, bei dem auf die Strahlensterilisation – wegen der vorstehend genannten Nachteile – verzichtet wird. Die Desinfektion erfolgt mit einer 2%igen, wäßrigen Peressigsäurelösung. Zur Einsparung eines Verfahrensschrittes wird die Peressigsäure einer Weichmacherlösung zugesetzt. Anschließend erfolgen Gefrieren und Gefrier Trocknung. Die so erhaltenen Präparate haben gegenüber strahlensterilisierten eine um 65% höhere Reißfestigkeit und eine um 80% höher liegende Nahtfestigkeit. Dieses Verfahren ist apparativ aufwendig, denn die Sterilisation erfolgt über mehrere Stunden bei Unterdruck. Außerdem ist die Gefahr der Rekontamination groß, denn nach der Sterilisation erfolgen noch weitere Arbeitsgänge bis zur Endkonfektionierung.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, sterile Gewebeimplantate aus menschlichen oder tierischen Geweben herzustellen, die eine möglichst große Reiß- und Nahtfestigkeit aufweisen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Erfindung hat die Aufgabe, ein Verfahren zur Herstellung von sterilen Gewebeimplantaten zu entwickeln, bei dem die Möglichkeit einer Rekontamination nach erfolgter Sterilisation ausgeschlossen wird und mit dem ein Präparat erhalten wird, das die vom Anwender gewünschten Gebrauchseigenschaften, wie z. B. weiche Konsistenz, besitzt. Erfindungsgemäß wird diese Aufgabenstellung dadurch gelöst, daß das nach bekannten Methoden vorbereitete und entfettete Präparat in einer Lösung eines radioprotektiven Wirkstoffes gelegt und nach den bekannten Verfahrensschritten Spülen, Einfrieren, Gefrier Trocknung und Konfektionieren mit einer keimsicheren Dosis strahlensterilisiert wird. Als radioprotektiver Wirkstoff findet mehrwertiger Alkohol in einer Konzentration von 5...95 Ma.-%, vorzugsweise Propylenglycol Anwendung. Die Anwendung weiterer mehrwertiger Alkohole, wie z. B. Glycole, Erythrit, Pentite oder auch Dimethylsulfoxid, ist möglich. Es können auch Mischungen dieser Stoffe eingesetzt werden. Die Einwirkungsdauer der Radioprotektiva beträgt 0,5...6 Stunden. Die verwendeten Radioprotektiva haben die erforderliche biologische Verträglichkeit. Die erfindungsgemäß hergestellten Präparate besitzen trotz der Strahlensterilisation bei der gewünschten Weichheit hervorragende Reiß- und Nahtfestigkeit und sind bis zu mehreren Jahren lagerfähig. Vor ihrem Einsatz werden sie mit den bekannten Methoden kurzfristig rehydratisiert.

Ausführungsbeispiel

Mechanisch aufbereitete Rohduren werden nach dem bekannten Verfahren aufbereitet, d. h. für 5 min unter fließendem Leitungswasser gespült, in einem verschließbaren Gefäß für 2 Stunden in einem Gemisch aus 2 Vol.-Teilen Chloroform und einem Vol.-Teil Ethanol oder Methanol unter ständigem Schütteln entfettet und anschließend sehr gründlich in strömendem Leitungswasser gewässert. Die noch tropfnassen Duren werden dann in einer wäßrigen Lösung eines Radioprotektivums

(30%ige Propylenglycollösung) unter Schütteln imprägniert, anschließend auf einem Plattentrockner eingefroren, gefriergetrocknet, verpackt, etikettiert und jetzt strahlensterilisiert.
Überraschend wurde gefunden, daß die so behandelten Präparate in ihren Parametern entweder gleich oder besser als die nach den übrigen bekannten Verfahren hergestellten Präparate waren. Dadurch, daß die Sterilisation erst nach der Konfektionierung erfolgt, sind erneute Kontaminationen ausgeschlossen.
Zum Nachweis der strahlenprotektiven Wirkung der verwendeten mehrwertigen Alkohole wurde durch vergleichende Untersuchungen durchgeführt (Tabelle 1):

Tabelle 1: Ergebnisse vergleichender Untersuchungen (n = 12)

(1) nach DD 217 143

(2) übliche Strahlensterilisation mit 25kGy

(3) Strahlensterilisation (25kGy) nach Propylenglycolimprägnierung

	1	2	3
Reißkraft (N)	73,7	26,3	86,3
Reißdehnung (mm)	3,0	1,9	3,3
Weiterreißkraft (N)	14,0	2,7	12,0
Schrumpfungstemp. (°C)	69,0	44,3	68,7